

ANNÉE 1929

THÈSE **413**

N.

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

OMER FAROUK

Né le 15 Juin 1896, à Jérusalem (Palestine)

Sur un cas d'Anémie Pernicieuse

Traitée par la Méthode de WHIPPLE

Président de Thèse : M. le Professeur F. BEZANÇON.

PARIS

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR

13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1929

238

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N.....

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

OMER FAROUK

Né le 15 Juin 1896, à Jérusalem (Palestine)

Sur un cas d'Anémie Pernicieuse
Traitée par la Méthode de WHIPPLE

Président de Thèse : M. le Professeur F. BEZANÇON.

PARIS

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR

13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—
1929

I. — PROFESSEURS

Le Doyen M. ROGER

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	N. .
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	N. .
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux ..	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale R. UNIV.	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique BIBLIOTHEEK	TERRIEN.
Clinique urologique LEIDEN	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SÉBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.

II. — AGREGÉS EN EXERCICE

	MM.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Neurologie et Psychiâtrie	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie chirurgicale	BASSET.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Physiologie	BINET.
Chimie biologique	BLANCHETIÈRE.
Pathologie chirurgicale	BROCC.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie médicale	CHIRAY.
Pathologie médicale	CLERC.
Hygiène	DEBRE.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Médecine légale	DUVOIR.
Obstétrique	ÉCALLE.
Pathologie médicale	FIESSINGER.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Pathologie médicale	HARVIER.
Urologie	HEITZ-BOYER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Parasitologie	JOYEUX.
Chimie biologique	LABBÉ (Henri).
Pathologie chirurgicale	LARDENOIS.
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Obstétrique	LEVY-SOLAL.
Pathologie mentale	LHERMITTE.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MATHIEU.
Obstétrique	METZGER.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	GIROUD.
Bactériologie	PHILIBERT.
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Physiologie	RICHT Fils.
Dermatologie et syphillographie	SÉZARY.
Pathologie médicale	VALLÉRY-RADOT.
	(Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophtalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Pharmacologie	MERCIER.
Histologie	MULON.
Anatomie Pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Obstétrique	DEMLIN.
Obstétrique	LEQUEUX.
Obstétrique	GUENIOT.
Histologie	RETTERRER.
Physique	ZIMMERN.
Pharmacologie	BUSQUET.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE (ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	AUVRAY.
Clinique chirurgicale	ALGLAVE.
Clinique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique médicale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique obstétricale	LE IORIER.
Clinique médicale	LÉRI.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

En témoignage de mon amour filial.

A MON FRÈRE

Affectueuse reconnaissance.

A MA FAMILLE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BEZANÇON

Professeur de la Clinique Médicale
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Nous le remercions du grand honneur
qu'il nous a fait en voulant bien ac-
cepter la présidence de cette thèse.*

A MON JURY DE THÈSE

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX DE PARIS

A MONSIEUR P. CHÈNE

Interne des Hôpitaux de Paris

Cordial remerciement.

A MES CAMARADES D'ÉTUDES

A MES AMIS

Introduction

Il nous a été donné d'observer au cours de notre séjour dans les hôpitaux, un certain nombre d'anémies graves. Mais la netteté d'un fait que nous suivons depuis plus d'un an et demi, nous a incité à travailler particulièrement cette question et à en faire l'objet de notre thèse.

Il s'agissait d'une anémie pernicieuse typique développée primitivement chez un jeune homme de vingt-cinq ans et qui s'est améliorée d'une façon surprenante sous l'action de la méthode de Whipple. Ce malade avait présenté une anémie extrêmement grave, puisque, à la période la plus sévère, en octobre 1927, il n'avait que 875.000 globules rouges et qu'il était à cette époque dans un état tellement grave que d'un jour à l'autre on redoutait l'issue fatale. A cette date, il reçut deux transfusions mais surtout, il lui fut prescrit une ingestion quotidienne de foie de veau. Dès le début de l'hépatothérapie, l'état général du malade s'est transformé, les signes d'anémie ont peu à peu diminué, le nombre des globules a suivi une ascension régulière, les signes hémalogiques d'anémie pernicieuse se sont atténués, jusqu'à disparaître presque complètement.

Et il nous a paru important de faire connaître ce fait puisqu'il s'agissait d'une anémie pernicieuse typique qui, spontanément aurait entraîné la mort à brève échéance. Les signes hématologiques nous ont permis d'affirmer qu'il s'agissait d'une maladie de Biermer authentique, c'est-à-dire d'une anémie pernicieuse progressive cryptogénétique. Elle n'avait aucune cause, ni générale, ni digestive, ni splénique. Le chiffre d'hématies était tombé spontanément de 1.170.000 à 875.000, les hématies présentaient des lésions de poïkilocytose, anisocytose et polychromatophile, il y avait prédominance de mégaloctytes, on trouvait des mégaloctastes et surtout des normoblastes, la valeur globulaire était supérieure à la normale. Ce malade, suivi depuis deux ans et demi, est actuellement en parfait état.

Historique

Depuis fort longtemps on connaissait le syndrome anémie. Mais on ne faisait aucune distinction entre anémie simple, anémie globulaire et anémie hémoglobinique. En 1868, Biermer, isola un groupe d'anémies graves connues depuis sous le nom d'anémie de Biermer. Il comprenait sous cette dénomination à la fois les anémies symptomatiques dont il ignorait à ce moment l'étiologie et les anémies cryptogénétiques qui seules méritent ce nom. Peu à peu, en recherchant systématiquement des causes possibles à tous ces syndromes anémiques, on se rendit compte que ces anémies étaient secondaires. Cette notion comportait une sanction thérapeutique avant de soigner l'anémie. Parmi les étiologies les plus fréquentes, on releva la syphilis, la tuberculose, le paludisme; mais surtout, on mit peu à peu en évidence le rôle anémiant, soit d'une septicémie lente, soit de parasitose intestinale, en particulier d'ankylostomiasse, soit d'intoxication par le plomb, le phosphore, le benzol, soit le cancer ou la néphrite chronique.

Lorsqu'on ne trouve aucune de ces causes, on est obligé de considérer l'anémie comme étant cryptogénétique et il

semble que dans la plupart des cas elle relève d'une cause toujours identique bien que méconnue. Il est utile de déterminer la nature de l'anémie pernicieuse et de savoir s'il y a réaction hématopoïétique ou non. Le plus souvent, l'anémie est plastique et on trouve comme caractère essentiel la présence d'hématies nucléées, soit mégalo blastes, soit normoblastes. Il y a également dans ce cas de l'anisocytose avec mégalo cytose et surtout augmentation de la valeur globulaire.

L'absence de signes de rénovation sanguine fait porter le diagnostic d'anémie aplastique au pronostic toujours fatal, qui se caractérise avant tout par une diminution progressive et inéluctable du nombre des globules.

Cette distinction des anémies pernicieuses en plastiques et aplastiques reste toujours admise bien que les termes utilisés pour les désigner réciproquement aient changé. Pour Hayem, l'anémie pernicieuse doit ne comprendre que des anémies graves progressives, toujours fatales caractérisées avant tout par l'absence totale de signe de rénovation sanguine. Il comprend donc sous ce nom la seule anémie aplastique des autres auteurs. A l'heure actuelle, surtout depuis les travaux américains, on a tendance à réserver le nom d'anémie pernicieuse à toutes les anémies graves qui s'accompagnent de réaction sanguine, soit mégalo blastique, soit normoblastique. L'autre variété, infiniment plus rare d'ailleurs ou tous les signes de rénovation sanguine manquent, est dénommée anémie aplastique. On abandonne également le terme

de maladie de Biermer qui, primitivement avait groupé toutes les anémies graves, et on classe celles-ci en deux groupes principaux : symptomatiques et cryptogénétiques ; ces dernières sont appelées : soit anémies plastiques, soit anémies pernicieuses.

Nous nous occupons uniquement de l'anémie pernicieuse classique. Le malade dont nous relatons l'observation en a d'ailleurs présenté un cas typique.

Le traitement de ces anémies pernicieuses est passé successivement par différentes phases. Pendant longtemps, on se contenta d'un traitement ferrugineux ou arsenical. Plus tard, on utilisa la cholestérine, les antiinfectieux, l'opothérapie médullaire ou splénique. La généralisation de la transfusion sanguine grâce à l'amélioration de sa technique fit faire un grand pas à cette thérapeutique qui n'était alors qu'embryonnaire. Pendant quelques années ce fut la seule méthode utilisée, avec d'ailleurs quelques bons résultats bien insuffisants pourtant, car les récidives s'observaient toujours.

En 1926, Walinski, en lui associant l'insulinothérapie avait constaté sur un petit nombre de cas des succès encourageants.

Tous ces traitements ne réalisaient pas la guérison absolue de l'anémie pernicieuse. Parfois, ils échouaient complètement ; dans les cas les plus favorables, ils n'empêchaient pas les récidives à une plus ou moins longue échéance. De-

puis l'application de l'hépatothérapie, un progrès considérable a été fait.

En 1920, Whipple commença quelques expériences sur des chiens anémiés par des saignées répétées. Il mit ainsi en évidence l'importance du facteur alimentaire dans la rénovation globulaire ; les aliments qui lui donnèrent le meilleur résultat furent le foie de veau, le rein, le foie de bœuf et de mouton. Le foie de veau lui donna les meilleures rénovations sanguines et depuis il a été universellement adopté.

Deux auteurs américains appliquèrent à la clinique humaine ces données expérimentales et en particulier, ce fut au traitement des anémies pernicieuses que cette méthode fut appliquée pour la première fois. En effet, Minot et Murphy utilisèrent un régime caractérisé avant tout par la présence d'une quantité fixe de foie de veau. Depuis ces premières observations publiées en 1926, de nombreux travaux ont été faits en Amérique puis en Europe. La méthode de Whipple fut appliquée en France en 1927 par Aitoff et Lœvy, puis de nombreux auteurs ont signalé des cas où son action fut remarquable.

Cette méthode fut donc mise en œuvre pour lutter efficacement contre une affection toujours très grave et dont les cas guéris étaient toujours exceptionnels. Les premiers résultats furent surprenants. On observe rapidement une augmentation du nombre des globules, mais tous les auteurs ont été d'accord pour ne pas considérer trop rapidement les malades

comme guéris. Nous avons suivi notre malade pendant plus d'un an et demi avec de bons résultats permanents de la méthode.

On s'est efforcé de préciser la nature de l'agent hématopoïétique présent dans le foie de veau. Ainsi, on a pu isoler un extrait actif qu'il est peut-être avantageux de substituer au foie de veau. Il se présente sous de nombreuses formes commerciales, les unes liquides les autres en poudre soluble dans un faible volume d'eau.

La question de la méthode de Whipple est encore à l'étude; les résultats sont très beaux immédiatement, mais on ignore à l'heure actuelle quelle est la durée d'action de l'hépatothérapie.

La Méthode de Whipple

Nous avons déjà envisagé la genèse de la méthode de Whipple et nous avons vu les applications pratiques que Minot et Murphy en avaient tirées dans le traitement des anémies pernicieuses.

Le traitement par le foie de veau est actuellement appliqué à peu près exclusivement dans les anémies graves d'allures cryptogénétiques. Lemaire de Louvain, avait essayé d'appliquer dans les mêmes conditions le rognon de veau et il avait obtenu des résultats à peu près comparables. Ces essais ont été isolés et à l'heure actuelle c'est au foie de veau que l'on a toujours recours.

Les doses moyennes d'application sont de 200 à 250 gr. par jour divisés par moitié pour chaque repas. Cette ingestion de foie paraît souvent rébarbative au malade et pour lui faire accepter il est utile d'user d'artifices. Pendant les premières applications on faisait absorber le foie cru après l'avoir haché. Pour le faire supporter Fiessinger et Castéran avaient imaginé de le faire prendre entre deux tartines de beurre d'anchois. On eut même recours dans un cas où la malade était particulièrement réfractaire à la sonde œsopha-

gienne pour lui faire ingurgiter une bouillie de foie. On peut le faire prendre dans du bouillon chaud. Mais s'il est préférable de l'administrer cru, on peut le faire prendre au malade après l'avoir fait cuire, mais superficiellement. On le prescrit aux mêmes doses, soit pulvé après l'avoir fait bouillir très rapidement, soit grillé, mais superficiellement; certains auteurs américains se sont ingénies à faire varier les manières de préparation pour le faire mieux supporter, et ainsi ils ont publié plusieurs recettes dont certaines sont pour le moins curieuses telles qu'en entremets ou en cocktails. A Vienne, Jagic et Splengler le prescrivent en purée ou en saucisson, mais ils usent de doses plus élevées de 300 à 500 grammes.

Whipple appliquait en même temps que la dose de foie de veau un régime particulier qu'il considérait aussi important que le foie. A la suite de constatations expérimentales, il avait constaté l'inutilité des graisses et des hydrates de carbone chez les anémiques et il les avait bannis de son régime. Pour l'homme il préconisait un régime qui représente environ 2.500 calories, et dont il donnait une formule type suivante : 125 grammes de viande, 300 grammes de légumes verts, 250 grammes de lait, 70 grammes de graisse, des fruits, du sel et le minimum de pain et de sucre. Ce régime était toujours appliqué dans les premiers cas publiés par Minot et Murphy de même que dans les observations de Lemaire. Actuellement, il est considéré comme accessoire, et bien souvent il n'est plus appliqué. Chez notre malade nous l'avons appliqué pendant

quelque temps, mais nous avons dû nous rendre à l'évidence qu'il soulevait de grosses difficultés pratiques d'application.

En 1927, un physiologiste américain Cohn fit de nombreux essais biologiques pour isoler du foie la substance active. Il prépara ainsi un extrait que Minot et Murphy appliquèrent chez 160 malades. Cet extrait qui se présente sous la forme d'une poudre blanche, correspond à 2 % de foie. Il est soluble dans l'eau mais précipite dans l'alcool et l'acétone. Pour obtenir des résultats comparables à ceux du foie de veau, il faut le prescrire aux doses de 9 à 10 grammes, qui équivalent à 300 et 600 grammes de foie.

Des extraits analogues ont été préparés à Vienne par Pal et ont donné à cet auteur des résultats comparables. En Angleterre, un extrait en poudre est également en usage. Rolland, en France a réalisé une solution concentrée qui fut expérimentée par Tzanck et lui donna de bons résultats; de bons effets de cet extrait ont été signalés depuis.

En pratique, toutes les fois que le malade supporte bien le foie de veau dans ses préparations courantes, il est préférable de le lui appliquer car cette façon de prescrire est certainement plus active; d'autre part, il y a un coefficient économique qui n'est pas à négliger. Mais dans le traitement d'entretien d'une anémie pernicieuse, on peut utiliser l'extrait qu'il est alors possible de prescrire à doses moindres. Devant un fléchissement du nombre des globules il sera nettement indiqué de reprendre le foie de veau en nature.

Les indications de la méthode de Whipple se résument à peu près exclusivement dans le traitement de l'anémie pernicieuse cryptogénétique, et les auteurs américains la déclaraient inactive dans les anémies secondaires. Pourtant, son activité ne se limite pas à la seule anémie cryptogénétique et actuellement on a publié de nombreuses observations d'anémies nettement secondaires et qui furent améliorées par l'hépatothérapie, au même titre que des anémies essentielles. Brill prétend que cette méthode peut servir de test à l'anémie pernicieuse essentielle, son action en faisant le diagnostic et au contraire son inactivité devant faire éliminer l'hypothèse de l'anémie pernicieuse. Ces conceptions sont nettement exagérées et en partie inexacte; tout le monde est actuellement d'accord pour considérer le Whipple comme une méthode toujours active dans l'anémie à type pernicieux essentiel, mais elle agit peut-être un peu moins dans les anémies secondaires à des hémorragies, à la grossesse, à un cancer, aux néphrites chroniques azotémiques. D'ailleurs la base expérimentale de cette méthode reposait sur des anémies secondaires à des hémorragies régulières faites pour anémier des chiens à un taux fixe et qui étaient fréquemment renouvelées. Il n'aurait pas été compréhensible que le foie, actif expérimentalement sur des anémies secondaires, ne le soit pas sur les anémies secondaires de l'homme.

Une seule variété d'anémie grave n'est pas influencée par l'hépatothérapie, c'est l'anémie aplastique, dont l'évolu-

tion fatale n'est en rien modifiée par aucune thérapeutique, pas même par le foie. Il n'y a pas la moindre amélioration de la formule hématologique.

Aucune contre-indication ne peut être opposée à l'application de la méthode de Whipple. L'intolérance n'est que passagère et on arrive facilement à la vaincre. Huston a signalé un cas de mort par urémie chez un malade brightique, qui avait un régime de foie sans aucun contrôle médical. On signale un seul inconvénient, c'est l'apparition d'hyperglobulie et d'hypertension sous l'influence de son application trop prolongée ; il suffit de supprimer ou simplement de diminuer sa quantité pour voir ces symptômes disparaître rapidement.

Action. — La cure hépatique agit de manière assez précise et identique chez tous les anémiques. Minot, Murphy et Cohn ont rapporté une statistique de 125 malades atteints d'anémies pernicieuses traités par le foie de veau. Ils ont contrôlé les modifications du sang sous l'influence de cette thérapeutique. Le chiffre d'hématies avant tout traitement était en moyenne de 1.500.000 ; en un mois il atteint 3.360.000 puis 4.250.000 après deux mois et six mois après on a une moyenne de 4.650.000. Dans les cas les moins favorables, on trouve tout de même après six mois un chiffre de 3.600.000. Ces auteurs n'ont eu que quatre morts, d'ailleurs causées par des affections intercurrentes.

L'examen détaillé des modifications globulaires donne

des résultats constants. Dans la première semaine, il y a une forte poussée de réticulocytes, qui atteint 20 %. Cette augmentation est d'autant plus intense que le chiffre initial d'hématies est plus bas; il y a en même temps une augmentation d'hématies non arrivées à maturité. A la deuxième semaine, le nombre des hématies augmentent, arrivant rapidement aux environs de 3.500.000 puis plus lentement; la valeur globulaire se rapproche de la normale, le calibre des hématies se régularise et les mégaloctes deviennent rares. Il faut continuer le régime avec la même rigueur pour voir se maintenir ces résultats. Sur soixante malades traités pendant un an, Minot et Murphy ont une moyenne de 4.520.000 hématies. Parfois, il y a hyperglobulie.

Les modifications de l'état général des anémiques est plus longue à se produire que le relèvement de la formule et d'ailleurs elle n'est jamais complètement parallèle à celle-ci. On observe rapidement une diminution de l'asthénie et de l'anorexie. La pâleur diminue assez rapidement, les muqueuses se recolorent. Le malade constate cette amélioration sous forme d'un bien-être; sa tension se relève, les souffles anémiques disparaissent. L'action sur les troubles digestifs subjectifs est manifeste, de même que sur les lésions bucco-pharyngées; par contre, elle semble nulle sur l'hypochlorhydrie. Les troubles nerveux étaient considérés, récemment encore, comme irréductibles et il était admis que le foie était sans action sur les scléroses neuro-anémiques. Depuis l'observation

de Crouzon, Mathieu et Dreyfus, et celle de Pal, on admet qu'assez lentement les lésions peuvent s'améliorer et disparaître presque complètement; d'autres auteurs ont depuis confirmé cette manière de voir.

Durée d'application. — Minot et Murphy assimilent l'hépatothérapie à l'insulinothérapie et pensent que son application doit être continuée de manière permanente pendant de longues années; ils traitent ainsi des malades depuis plus de trois ans dont l'état de santé est parfait; les rechutes observées survenaient chez ceux qui avaient cessé trop tôt le traitement et qui avaient supprimé complètement toute ingestion de foie.

A cette période, il est possible de diminuer considérablement la dose de foie utile et de ne le prescrire que tous les deux jours; c'est à ce moment que l'extrait peut être prescrit avec succès. Notre observation confirme cette conception; notre malade a vu son chiffre globulaire baisser après une interruption complète, symptôme qui disparut rapidement par la reprise du foie de veau, même à intervalles de deux jours.

L'hépatothérapie est donc une excellente méthode, facile dans son application, indemne de danger, et dont les résultats sont remarquables dans une affection aussi redoutable que l'anémie pernicieuse primitive.

Observations

Notre malade, M. C., âgé de 25 ans, étudiant, s'est présenté à nous en mai 1927, dès le début de sa maladie. Il se plaignait alors de fatigue générale, s'accroissant progressivement, en même temps que de troubles digestifs vagues. Nous l'avons examiné à ce moment, et le diagnostic de l'affection qui allait se développer ne fut pas posé, ni même envisagé. On ne constatait qu'une teinte pâle des téguments, avec un léger subictère, et devant ces constatations, et les troubles digestifs accusés par le malade, on porta le diagnostic d'insuffisance hépatique. L'évolution ultérieure ne tarda pas à montrer qu'il s'agissait d'une affection beaucoup plus sévère.

De jour en jour, la fatigue s'accroît, le malade est alors incapable du moindre effort, il monte difficilement les escaliers et bientôt il reste confiné chez lui. Même un travail intellectuel lui est pénible et ne peut être que de courte durée. Le 4 juillet, il s'alite et ne pourra plus se relever pendant plusieurs mois.

L'asthénie est intense et complète. Les troubles digestifs du début augmentent encore, et outre l'inappétence, les digestions lentes, surviennent des nausées. On essaie pourtant de

l'alimenter, mais bientôt on est réduit à lui faire subir un régime strictement lacté. La coloration subictérique des téguments constatée dès le début persiste toujours, mais il y a en plus de la pâleur surtout nette aux muqueuses. Depuis que le malade est alité on a chaque jour vérifié sa température, et on a constaté la constance d'une légère élévation thermique entre $37^{\circ}5$ et $38^{\circ}5$. Aucun examen hématologique n'a été pratiqué jusqu'alors. Vers le 20 août, devant l'accentuation des troubles, on le décide à rentrer dans un service hospitalier.

L'examen nous met alors en présence d'un malade peu amaigri, mais d'une pâleur cireuse intense. Il montre des signes d'asthénie lorsque nous l'interrogeons, et ne répond que lentement aux questions nécessitant un effort de mémoire, en particulier lorsqu'il s'agit de ses antécédents, qui d'ailleurs ne présentent rien d'intéressant.

La pâleur est intense et généralisée à tous les téguments et aux muqueuses qui sont décolorés et blanches. Cette pâleur est cireuse et s'accompagne d'un fonds de subictère net surtout aux conjonctives. Le malade nous confirme que ces modifications se sont produites peu à peu.

L'exploration de l'appareil digestif met en évidence des signes dyspeptiques. L'appétit est nul, l'ingestion de lait s'accompagne de nausées, mais non de vomissements, et de pesanteurs épigastriques marquées surtout deux heures après. La langue est saburrale, recouverte d'un enduit blanchâtre,

et de plus, elle est sèche et fendillée. Il n'y a pas d'angine. La palpation abdominale ne montre pas de points douloureux.

Le foie est normal et ne présente pas de modification apparente de volume. Par contre, l'exploration de la rate la montre très augmentée de volume; elle déborde le rebord costal et est percutable sur plusieurs travers de doigts. Elle est indolente, de consistance ferme, de surface régulière, à l'auscultation, on trouve un souffle splénique systolique. Il n'y a pas de signes d'intoxication biliaire, pas de prurit, pas de bradycardie, et les matières ne sont pas complètement décolorées. Les urines ne contiennent pas de pigments ni de sels biliaires, mais il y a de l'urobiline.

L'appareil urinaire ne montre pas de trouble de son fonctionnement, et il n'y a ni albuminurie, ni glycosurie. De même l'appareil respiratoire est normal.

L'examen cardio-vasculaire permet de constater divers symptômes. Au niveau du cœur, on trouve à la base un souffle diastolique, organique, qui se propage vers l'appendice xyphoïde. Il ne se modifie pas en position assise. Le rythme est régulier et non accéléré; la tension est de 13-8 au Vaquez. L'auscultation des vaisseaux du cou permet d'entendre un bruit de roue tout à fait caractéristique.

Le système nerveux paraît indemne. La réflectivité est normale, il n'y a pas de troubles de la sensibilité, pas de phénomène de la série tabétique. On note simplement la pré-

On trouve également pour 100 leucocytes :

Mégaloblastes	7
Normoblastes	4

Les hématies présentent des signes de polychromatophilie, d'anisocytose, une poïkilocytose peu marquée. Il y a 20 % de réticulocytes.

Le temps de saignement et de coagulation sont normaux ; le sérum est fortement ictérique. La résistance globulaire aux solutions isotoniques faites sur le sang total montre une hémolyse minima de 6 et une hémolyse maxima de 4 ; il y a donc une légère diminution de la résistance globulaire. Il n'y a pas d'autolysine, pas d'auto-agglutinine, pas d'isoly-sine.

Un tubage gastrique se pratique et met en évidence une diminution de la chlorhydrie normale et de l'acidité totale qui ne dépassent les chiffres de A. T. : 0,80 et H. : 0,40.

La recherche des hémorragies digestives est négative et répétée de nombreuses fois le restera. De même, un examen coprologique fait pour rechercher les parasites intestinaux montre l'absence de parasites et d'œufs. On pratique une radiologie digestive qui montre un estomac hypotonique, mais dont les parois sont souples et régulières. Il n'y a pas d'images lacunaires gastriques, ni de déformation du duodénum.

Le 5 septembre, on pratique une hémoculture qui reste négative.

Toutes les recherches étant négatives, on porte le dia-

gnostic d'anémie pernicieuse cryptogénétique. On lui applique divers traitements symptomatiques classiques. Du protoxalate de fer aux doses de 0,10 chaque jour; on lui fait un traitement arsenical par l'acétylarsan, bien que le Wassermann ait été négatif. On lui fait ingérer chaque jour deux ampoules d'hémostyl. Malgré ces diverses thérapeutiques, l'aggravation se poursuit.

Le 20 septembre, un nouvel examen de sang montre une aggravation de l'anémie. De 1.170.000 le chiffre d'hématies tombe à 1.050.000, l'anisocytose est très marquée avec prédominance de mégaloctes, la polychromatophilie est extrême; on trouve 25 % de réticulocytes, et une réaction normoblastique et mégaloblastique en voie de diminution, puisqu'elle tombe de 7 et 4 à 2 et 5, les normoblastes étant plus nombreux que les mégaloblastes, indiquant une anémie plus grave.

Le 6 octobre, aucune amélioration ne paraît devoir se produire. L'asthénie ne fait que s'accroître, et devient absolue, au point que le malade devient incapable du moindre effort et doit être alimenté par une infirmière. Il reste en permanence dans un état de torpeur, de somnolence et d'inertie, dont il ne sort qu'incomplètement lorsqu'on lui pose diverses questions. Il ne présente pas de troubles intellectuels et reconnaît très bien son entourage, mais il parle très lentement. L'examen le fatigue, et ne peut rien mettre en évidence de nouveau, sinon que sa pâleur s'est accentuée, que le subic-

cide à appliquer un traitement énergique. On lui fait alors à trois jours d'intervalle deux transfusions de 300 cc. de sang par le procédé de la seringue de Jubé. On constate une amélioration très légère des signes généraux.

Mais surtout on lui applique dès le 10 octobre une ration quotidienne de foie de veau. Au début, il la supporte très mal, car il doit lutter contre son anorexie intense pour absorber le foie.

Pendant cinq jours, on lui fait absorber une dose quotidienne de 75 grammes de foie de veau cru, haché, et pris suivant le procédé indiqué par Fiessinger, en sandwich entre deux tartines de beurre d'anchois. Ainsi administré le foie est difficilement toléré, et le malade eut des nausées et une répulsion difficilement surmontée. Puis, on réussit à augmenter la dose, mais on lui donne la moitié de la quantité de foie, suivant le premier procédé, et l'autre moitié, grillée superficiellement. Dans une première semaine, il peut en prendre 100 grammes, puis rapidement, il en absorbe quotidiennement 200 grammes.

A cette dose le traitement par l'hépatothérapie sera prolongé longtemps, mais rapidement il entraîne une amélioration rapide.

Vingt jours après le début de son application, c'est-à-dire le 26 octobre, le malade présente une amélioration subjective importante. Les forces reviennent, il reprend peu à peu contact avec son entourage; en même temps la pâleur

diminue, les lèvres se recolorent. L'élévation thermique qui avait été constante à 38° jusqu'alors disparaît également. L'appétit renaît et le malade absorbe sans difficulté la dose de 200 grammes de foie de veau; il continue à en absorber 100 grammes crus, hachés, et une dose équivalente, sous forme de grillade superficielle.

On note en même temps des modifications importantes la formule sanguine. Le 22 octobre, le nombre des hématies est de 990.000 celui des leucocytes de 2.500; on trouve à ce moment une forte poussée de réticulocytes qui atteint 30 %.

La poussée hématopoïétique se continue et les examens suivants vont montrer un retour progressif, bien que lent, à la formule normale.

Le 3 novembre, les hématies atteignent 1.100.000 et les leucocytes, 4.330; le 10 novembre, on lui fait une numération et aussi une formule globulaire :

Hématies	1.450.000
Leucocytes	3.950
Hémoglobine	50 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutropiles	66
éosinophiles ..	1,5
basophiles	0
Mononucléaires grands	9
moyens	11
lymphocytes ..	4
Formes de transition	6

Les hématies présentent toujours de l'anisocytose, de la polychromatophilie ; pour 100 leucocytes, on trouve dans la numération 4 normoblastes, 2 mégaloblastes et 2 cellules souches.

Il y a encore à cette période une forte réaction normoblastique, et d'ailleurs l'anémie est encore intense et les hématies sont déformées.

Pendant un mois le malade suit son régime de foie de veau et prend en outre une alimentation lacto-végétarienne. Ces forces reviennent et il est capable de se lever. On constate un relèvement de son chiffre globulaire, qui passe successivement à 1.700.000, puis à 1.860.000, en même temps que son hémoglobine passe à 60 %.

L'examen montre une diminution de la pâleur des téguments, et un changement complet de l'aspect du malade. L'hypertrophie de la rate qui avait été constatée au début, diminue et passe de 11 cm. à 7 cm. pour son grand diamètre. Le souffle diastolique de la base diminue d'intensité et bientôt disparaîtra ; le souffle veineux jugulaire ne peut plus être constaté. Le poids, dont on n'avait pas pu suivre les modifications, passe de 48 kilos à 52 kilos 500. La température reste aux environs de 37°5. Il y a une véritable résurrection du malade qui s'est produite en un mois et dont le début a nettement suivi l'application de l'hépatothérapie.

Le 10 décembre, on applique au malade un régime plus complet, calqué sur celui que Minot et Murphy préconisent.

Il prend toujours 200 grammes de foie quotidiennement, dont 100 grammes cru, haché, et les autres 100 grammes grillé. En outre, il absorbe environ 60 grammes de viande crue, 100 grammes de viande grillée, 2 œufs, 200 grammes de pomme de terre en purée, des légumes verts, des fruits, des confitures, un litre de lait et une bouteille de kéfir. Il est capable de suivre ce régime sans troubles digestifs, et ne présente plus l'anorexie qu'il avait eue au début. Son état général se transforme, il est capable de rester levé toute une journée, et il reprend chaque jour, un petit travail intellectuel.

Il suit ce traitement pendant cinq mois et on suit par des examens hématologiques les progrès de la guérison. Le 15 décembre, on lui trouve : 2.530.000 hématies et 3.400 leucocytes avec 90 % d'hémoglobine. Il pèse à ce moment 54 kilos.

Le 20 janvier 1928, l'amélioration se poursuit ; le faciès est coloré, la rate reprend une dimension normale. Une numération globulaire donne 2.810.000 hématies et 5.500 leucocytes. Le 10 février, on trouve 3.450.000 hématies.

En mars, il y a 4.100.000 hématies ; le 1^{er} mai, les hématies sont au nombre de 4.200.000, l'hémoglobine est de 90 %.

A partir du mois de mai, on supprime l'ingestion de foie de veau ; le malade est d'ailleurs sorti de l'hôpital et est parti à la campagne. Il se contente d'ingérer de temps en temps du foie, mais sans aucune régularité et à de très rares intervalles, au point qu'on peut considérer comme nulle cette absorp-

Mononucléaires grands	6
moyens	8
lymphocytes	2
Formes de transition	5

Un examen général montre l'excellent état du malade ; la pâleur a complètement disparu, les muqueuses sont très colorées ; la rate est de dimension normale, le cœur est régulier, la tension est de 16-8.

Le malade se considère comme guéri définitivement ; néanmoins nous ne partageons pas complètement ce bel optimisme et nous lui conseillons de suivre sans interruption une cure de foie, si faible soit-elle, et surtout de se faire pratiquer régulièrement des contrôles hématologiques. Ainsi, on pourra dépister les récives et appliquer dès la moindre menace un traitement énergique et régulier par le foie de veau, dont le premier succès sur notre malade aura été extraordinaire.

Critique de l'Observation

Le grand intérêt de notre observation est la longue durée de contrôle de notre malade et le magnifique résultat obtenu.

Le diagnostic d'anémie pernicieuse essentielle est évident et aucune étiologie ne peut être retenue. Notre malade a présenté à la période la plus grave de son affection un chiffre d'hématies très faible de 875.000. Il présente très nettement des lésions hématologiques d'anémies pernicieuses à type plastique; on trouve de la mégaloctose, des hématies nucléées. Par contre, on ne trouve aucun autre signe de modification sanguine. Les autres recherches biologiques montrent de l'hypochlorhydrie, mais il n'y a pas d'autres signes digestifs, pas d'hémorragies occultes, pas de parasites intestinaux. Le Wassermann est négatif. D'autre part, il s'agit d'une anémie non compliquée, il n'y a pas de troubles nerveux.

A cette anémie pernicieuse, on applique presque d'emblée le régime de Whipple, après deux transfusions. Très rapidement l'état de notre malade se relève et surtout on observe des modifications de la formule sanguine qui, progressivement remonte de 875.000 à plus d'un million, puis en

quelques mois retrouve le chiffre presque normal de 4.800.000 en même temps que les modifications des hématies disparaissent. La plus persistante est la mégalocytose qui a été retrouvée même aux derniers examens et nous indique que l'anémie est améliorée considérablement, mais non guérie définitivement.

Notre observation s'étage sur une année et demie dont plus d'un an d'application de la méthode de Whipple. Elle confirme les excellents résultats de l'hématothérapie dans les anémies pernicieuses les plus graves.

Conclusions

- 1° Parmi tous les procédés préconisés dans le traitement de l'anémie pernicieuse, seule la méthode de Whipple est capable d'amener une amélioration souvent complète du malade, ce qui permet de la considérer comme un traitement curateur. En réalité, elle ne réalise qu'une excellente thérapeutique, mais on ne peut pas considérer qu'elle guérisse définitivement la maladie de Biermer. Elle est sans aucun inconvénient sérieux, et presque toujours bien supportée.
- 2° Elle s'applique surtout aux anémies pernicieuses essentielles, ou maladie de Biermer. Il est donc indispensable de rechercher l'étiologie d'une anémie grave et d'appliquer un traitement étiologique de préférence au traitement symptomatique; lorsqu'on retrouve une cause nette. Sinon, il s'agit d'une affection cryptogénétique, qui doit bénéficier de la méthode de Whipple.
- 3° Il ne faut pas interrompre complètement l'ingestion de foie de veau même lorsque la guérison a paru se produire. Le malade doit être surveillé pendant longtemps et

doit prendre tous les deux ou trois jours une ration de 100 ou 150 grammes.

- 4^e D'après les données récentes, on peut remplacer le foie de veau cru ou cuit par un extrait soit liquide, soit sec.

Vu le Doyen,

H. ROGER.

Vu le Président,

F. BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

Bibliographie

- ACHARD, — Cliniques médicales de Beaujon, T. 3.
- AITOFF et LÉWY. — *Presse Médicale*, 30 avril 1927.
- AUBERTIN et POUMAILLOUX. — Soc. Méd. des Hôp. de Paris,
18 mai 1928.
- BERNARD (E.) et DESBUCQUOIS. — Anémie pernicieuse traitée
par la méthode de Wipple, influence de l'infection
et résultats obtenus. Soc. Méd. des Hôp. de Paris,
27 janvier 1928.
- BLUM L. et CARLIER P. — Deux cas d'anémies pernicieuses
traitées par la méthode de Wipple. Soc. de Méd.
du Bas-Rhin, octobre 1927.
- BLUM B. VAN CAULAETT et HOFSTEIN. — Traitement par un
extrait hépatique d'un cas d'anémie pernicieuse.
Soc. de Méd. du Bas-Rhin, mars 1928.
- BRINDEAU et JACQUET. — Un cas d'anémie pernicieuse. Soc.
d'Obst. et de Gyn. de Paris, 9 janvier 1928.
- CORDIER V. — Sur le traitement des anémies pernicieuses
par la méthode de Minot et Murphy. Soc. Méd.
des Hôp. de Lyon, 29 novembre 1927.
- CORDIER V. et DEVIC A. — Les syndromes neuro-anémiques.
Journ. de Méd. de Lyon, 20 avril 1928.

CROUZON, MATHIEU et DREYFUS. — Syndrome neuro-anémique; remarquables effets thérapeutiques obtenus par la méthode de Whipple. Soc. de Neur. de Paris, 7 juillet 1927.

DESCHAMPS (P. N.) et FROYEZ. — Anémie pernicieuse gravidique traitée par la méthode de Whipple. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 20 janvier 1928.

DEVRAIGNE et LAENNEC. — Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris, 12 mars 1928.

FIESSINGER et CASTÉRAN. — Traitement par l'ingestion du foie de veau cru dans l'anémie splénique. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 29 juillet 1927.

FIorentini. — Il Policlinico, 12 mars 1928.

FRANÇOIS, ZUCCOLI et AILLAUD. — Sur un cas d'anémie cryptogénétique non pernicieuse traitée par la méthode de Whipple. Comité Méd. des Bouches-du-Rhône, mai 1928.

HAYEM. — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 22 juillet 1927.

— Remarques à propos du traitement prétendu spécifique de l'anémie pernicieuse progressive.

— Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 27 avril 1928. Remarques sur les modifications du sang produites par la cure de foie ou de ses extraits dans les anémies.

— Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 19 octobre 1928.

R. JACQUET et DESBUCQUOY. — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 18 janvier 1929. Syndrome neuro-anémique traité par l'ingestion de foie. Action simultanée et très favorable du traitement sur l'anémie et les syndromes neurologiques.

JAGIC et SPENGLER. — Traitement de l'anémie par le foie. Wiener Klin. Wochen, n° 47, 1927.

JANÈON et DUPONNOIS. — Anémie grave réalisée par une septicémie subaiguë à bacilles perfringens. Guérison par auto-vaccinothérapie associée à la méthode de Whipple. C. Soc. des Sciences Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen, 1928.

M. LABBÉ, BOULIN, J. BEZANÇON et GOUYEN. — Sur les effets de l'opothérapie dans une anémie grave post-hémorragique chez une azotémique. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 8 février 1929.

LAUGHLIN. — Iowa Stat Med. iJourn., juin 1925.

LEMAIRE. — Le traitement diététique de l'anémie pernicieuse. Bull. de l'Acad. Royale de Belgique, 26 février 1927.

— Gaz. Hebd. des Sciences Méd. de Bordeaux, 17 avril 1927.

LÉVY-SOLAL et TZANCK. — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 20 avril 1928.

LIAN et V. HEIMANN. — La méthode de Whipple dans les ané-

mies avec azotémies. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 18 janvier 1929.

LYON. — Méthode de Whipple dans le traitement des anémies graves. *Bulletin Méd.*, mai 1928.

MASON (Montréal). — Un cas d'anémie pernicieuse traité depuis quatre ans par l'opothérapie hépatique. *J. of the Am. Med. Ass.*, T. XC, n° 19, 12 mai 1928.

MINOT et MURPHY. — Traitement de l'anémie pernicieuse par un régime spécial. *Journ. of the Am. Méd. Ass.*, 14 août 1926.

MINOT, COHN, FULTON, ULRICH, SERGENT, WEARE et MURPHY. — La nature de l'action du foie dans l'anémie pernicieuse. *Journ. Biol. et Chem.*, juillet 1927.

MINOT, MURPHY, COHN, STETSON et LAWSON. — Trans. Ass. Phys., 1927.

MINOT et MÉDÉARIS. — *Journal Clin. Invest.*, 1927.

MINOT, MURPHY et COHN. — Le traitement de l'anémie pernicieuse par un régime riche en foie ou par un extrait. *Annales de Méd.*, avril 1928.

MINOT, MURPHY et STETSON. — Réponse des hématies granuleuses à la thérapeutique par le foie. *Am. Journ. of the Méd. Sciences*, mai 1928.

MONDOR. — Syndrome hémogénique avec anémie grave de

type pernicieux traité par la méthode de Whipple.

Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 12 octobre 1928.

OLMER, POINSO et JACQUES. — Anémie pernicieuse améliorée
par la méthode de Whipple. Comité Méd. des
Bouches-du-Rhône, février 1928.

PAL. — Du traitement de l'anémie pernicieuse. Wiener Klin.
Wochen, n° 43, 1927.

RAMOND, BENOIST et GOROSTIDI. — Soc. de gastro-entéro-
logie de Paris, 9 mai 1927.

RATHERY et MAXIMIN. — Anémie pernicieuse et traitement par
l'ingestion de foie de veau. Soc. Méd. des Hôp.
de Paris, 8 juillet 1927.

RAVAUT, DELORE et PAUFIQUE. — Soc. Méd. des Hôp. de
Lyon, 20 mars 1928.

SIGÉAL et CHÊNE. — Les traitements de l'anémie pernicieuse.
Gazette des Hôp., 10 et 17 novembre 1928.

— La méthode de Whipple. *Gazette Méd. de France*,
mars 1929.

SCHULTEN UND ROCERT. — Munch Med. Wochen, 13 avril
1928.

TOSCHENER. — Monat fur Kinder, Leipsig, juin 1928.

TZANCK. — Traitement des anémies par les extraits hépati-
ques. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 6 juillet 1928.

P. E. WEILL. — Le traitement des anémies pernicieuses par
les méthodes de Whipple et de Walinski Soc. M.
des Hôp. de Paris, 15 juillet 1927.

- Sur le traitement de l'anémie pernicieuse progressive. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 6 juillet 1928.
- P. E. WEILL et R. CAHEN. — Sur un cas de syndrome psycho-anémique; guérison par les transfusions et la méthode de Whipple. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 8 juin 1928.
- Les syndromes psycho-anémiques. *Presse Méd.*, 28 juillet 1928.
- P. E. WEIL, POLLET, R. LÉVY et FLANDRIN. — Les traitements de l'anémie pernicieuse. *Le Sang*, 1928, n° 3.
- ZADOCK, KAHN, OGLIASTRI et WAUTHIER. — Un nouveau succès de la diète hépatique. *Gazette des Hôp.*, 28 mars 1928.
-

